



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 07 329 A1 2004.08.26

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 103 07 329.9

(22) Anmeldetag: 17.02.2003

(43) Offenlegungstag: 26.08.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 231/38

A61K 31/415, A61P 39/00

(71) Anmelder:

WITEGA Angewandte Werkstoff-Forschung
gemeinnützige GmbH Adlershof, 12489 Berlin, DE

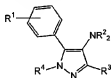
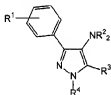
(72) Erfinder:

Buchs, Jens, Dr., 14542 Werder, DE; Marré,
Sabine, 15711 Königs Wusterhausen, DE; Rolfs,
Andreas, Dr., 99817 Eisenach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: N,N-disubstituierte 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II,



worin unabhängig voneinander

R¹ Wasserstoff, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, Aryl, Nitro oder substituiertes oder unsubstituiertes Amino,

NR² N,N-disubstituiertes Amino wie N,N-Dimethyl, N,N-Diethyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Thiomorpholino, N-Benzylpiperazino oder N-Methylpiperazino und R³ Wasserstoff, Halogen, Carboxyl, Carboxylat, Carbonsäureester, Carbonsäureamid, Carbonitril, eine beliebig substituierte Carbonylfunktion oder eine beliebige Akzeptorgruppe sein können und

R⁴ Wasserstoff, Acyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl bedeuten kann und

Verfahren zu ihrer Herstellung und auch weiterer Umsetzungen.

Aufgrund ihrer Bedeutung werden die neuen Verbindungen als Vorprodukte oder direkt selbst für Pharmazeutika und Agrochemikalien verwendet.

Beschreibung

[0001] N,N-disubstituierte 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazole, Verfahren zur Herstellung und deren Verwendung.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft neue N,N-disubstituierte 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazole, Verfahren zur Herstellung dieser substituierten Aminopyrazole sowie ihre Verwendung als Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel, wozu sie von großer technischer Bedeutung sind.

Stand der Technik

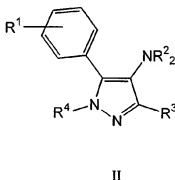
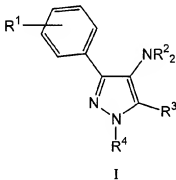
[0003] Bekannt sind Verbindungen des gleichen Grundkörpers, die bisher in der nicht kondensierten Reihe nur durch Abwandlung von 4-Aminopyrazolen [G. Tarzia, G. Panzone, A. De Paoli, P. Schiatti, D. Selva, *Il farmaco/Edizione scientifica*, 39, 7, 1984, 618] dargestellt wurden. Chen Chen und Mitarbeiter stellten in 5-Position unsubstituierte 4-Aminopyrazole durch Kondensation von Hydrazin mit Enaminen her [Chen Chen, K. Wilcoxen, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1998, 8229-8232]. Die Darstellung von N,N-disubstituierten 4-Aminopyrazolen aus 1,2,4,5-Tetrazinen beschreiben G. Seitz und Mitarbeiter [G. Seitz, R. Mohr, W. Overheu, R. Allmann, M. Nagel, *Angew. Chem.*, 96, 1984, 885].

[0004] Die auf diesen Wegen hergestellten Pyrazole sind nur begrenzt zur Herstellung von Agrochemikalien und Pharmawirkstoffen verwendbar.

Aufgabenstellung

[0005] Somit liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierten Aminopyrazole zu entwickeln, die dann vorteilhaft als Substrukturen zu neuen Wirkstoffen umgesetzt werden können, um so auch zur Verminderung von Resistenzbildungen gegen Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel beizutragen.

[0006] Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung von neuen N,N-disubstituierten 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazolen der allgemeinen Formel I oder II,



worin unabhängig voneinander

R¹ Wasserstoff, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, Aryl, Nitro oder substituiertes oder unsubstituiertes Amino,

NR² N,N-disubstituiertes Amino wie N,N-Dimethyl, N,N-Diethyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Thiomorpholino, N-Benzylpiperazino oder N-Methylpiperazino und

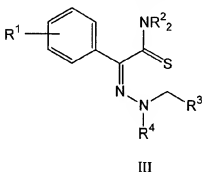
R³ Wasserstoff, Halogen, Carboxyl, Carboxylat, Carbonsäureester, Carbonsäureamid, Carbonitril, eine beliebige substituierte Carbonylfunktion oder eine beliebige Akzeptorgruppe sein können und

R⁴ Wasserstoff, Acyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl bedeuten kann.

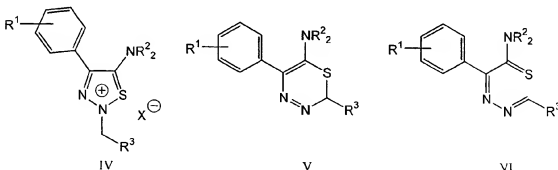
[0007] Insbesondere seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II genannt:

- 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-Phenyl-4-piperidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Fluoro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-piperidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-Diethylamino-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester

5-(4-Chloro-phenyl)-4-piperidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
 5-(4-Bromo-phenyl)-4-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
 4-Morpholin-4-yl-5-p-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
 5-Phenyl-4-thiomorpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
 4-Morpholin-4-yl-5-m-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
 4-Morpholin-4-yl-5-o-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäure
 4-(3-Phenyl-1(2)H-pyrazol-4-yl)-morpholin
 4-[3-(4-Chloro-phenyl)-1(2)H-pyrazol-4-yl]-morpholin
 1-Methyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
 2-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
 1-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester 2-Acetyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
 1-(4-Morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon
 1-(5-Bromo-4-morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon
 1-[3-(4-Chloro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl]-ethanon und
 1-[5-Bromo-3-(4-chloro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl]-ethanon.
 [0008] Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II werden erfindungsgemäß hergestellt entweder durch Oxidation und Schwefelextrusion eines N-substituierten N'-(1-Aryl-2-dialkylamino-2-thioxo-ethyliden)-hydrazins III oder durch Cyclisierung desselben



mit den für R¹, NR²², angegebenen Bedeutungen und mit R³ als Carbonsäureesterrest oder einer beliebigen Akzeptorgruppe, wobei R⁴ Wasserstoff ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Essigsäureethylester, Essigsäure, Methylchlorid, Chloroform oder Alkohol mit einem Oxydationsmittel, beispielsweise Wasserstoffperoxid, einem Halogen, einem Persulfat, oder durch anodische Oxydation vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie einem Amin, Erdalkali- oder Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat, Alkaliamid, Alkalialkoholat, Erdalkalialkoholat oder einem Erdalkali- oder Alkalihydrid durchgeführt.
 [0009] Die Reaktion läuft dabei über intermediär auftretende 1,2,3-Thiadiazoliumsalze der allgemeinen Formel IV bzw. den entsprechenden Deprotonierungsprodukten V oder VI oder dessen tautomere Form



mit den für R¹, NR²², und R³ angegebenen Bedeutungen. X⁻ in der allgemeinen Formel IV steht für ein Säurerestanion, beispielsweise ein Halogenid, Hydrogensulfat, Perchlorat, Trioxid oder Tetrafluorborat. Die Verbindungen IV, V und VI können gegebenenfalls isoliert werden.

[0010] Die anschließende Schwefelextrusion zu den Verbindungen I bzw. II verläuft in Gegenwart einer Säure, beispielsweise Trifluoressigsäure, Essigsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure oder Trichloroessigsäure, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran

oder Essigsäure.

[0011] Die Cyclisierung des N-substituierten N'-(1-Aryl-2-dialkylamino-2-thioxo-ethyliden)-hydrazins III erfolgt mit einem Alkylierungsmittel, beispielsweise einem Alkylhalogenid, Alkylsulfat oder einem Alkylsulfonat unter Anwesenheit einer Base, beispielsweise einem Amin, Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat, Alkaliamid, Alkalialkoholat oder einem Alkalihydrid. Hierbei bedeutet R^3 ein Carbonsäurerest oder eine beliebige Akzeptorgruppe und R^4 ist Wasserstoff.

[0012] Des weiteren sind erfindungsgemäß eine Vielzahl von Umsetzungsreaktionen mit den neuen N,N-di-substituierten 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazolen möglich.

[0013] Beispielsweise ist die Verseifung des Carbonsäureesters (I bzw. II: R^1 , NR^2 und R^4 wie oben angegeben, R^3 ist ein Carbonsäurerest) in Gegenwart einer Base wie einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder einer Säure wie Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure in konzentrierter Form oder in ihren Verdünnungen in Wasser und/oder einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol oder Propanol durchführbar.

[0014] Carbonsäuren (I bzw. II: R^1 , NR^2 und R^4 wie oben angegeben, $R^3 = COOH$) können in wässriger Lösung unter Zusatz von Basen, z.B. Alkali- oder Erdalkalihydroxid, unter Zusatz von konzentrierten Säuren oder deren Verdünnungen in einem organischen Lösungsmittel oder unter Zusatz von Alkali- oder Erdalkalibasen oder Säuren in konzentrierter Form oder ihren Verdünnungen in hochsiedenden organischen Basen wie Pyridin, Chinolin oder anderen organischen Lösungsmitteln mit und ohne Zusatz von Schwermetallen oder deren Salzen, in der Schmelze mit und ohne anorganisches Trägermaterial, durch Mikrowellenbestrahlung, im Ultraschall oder in hochsiedenden Lösungsmitteln decarboxyliert werden.

[0015] Auch die Alkylierung oder Acylierung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II (R^1 , NR^2 und R^3 wie oben angegeben, $R^4 = \text{Wasserstoff}$) ist durchführbar. Alkyliert wird mittels eines Alkylierungsreagens wie einem Halogenid, Sulfat, einer Verbindung mit einer oder mehreren C-C-Mehrfachbindungen, oder man acyliert mit einem Acylierungsreagenz wie ein Acylhalogenid, Säureester oder Azolid unter Zusatz von Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten, Alkali- oder Erdalkalihalogeniden bzw. -amiden, von organischen Basen wie primären, sekundären oder tertiären Aminen, in einem organischen Lösungsmittel wie Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, und Ethanol oder unter Phasentransferbedingungen.

[0016] Ebenso ist die Halogenierung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II (R^1 , NR^2 und R^4 wie oben angegeben, $R^3 = \text{Wasserstoff}$) durchführbar. Sie kann mit Brom, Chlor oder Iod in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichloroethan, Essigsäure und Essigsäureethylester mit oder ohne Zusatz von Basen, z.B. Alkali- bzw. Erdalkalicarbonaten, -hydrogencarbonaten oder -hydroxiden, Alkali- oder Erdalkalisalzen organischer Säuren oder Aminen erfolgen.

[0017] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen III wurden durch in der Literatur bekannte Verfahren aus Arylalkoxyssäureamiden und substituierten Hydrazinen hergestellt. Die Carbonsäureamidgruppe der gebildeten Hydrazone werden mit Phosphorpentasulfid bzw. Lawesson-Reagenz selektiv in die entsprechenden Thioamidverbindungen überführt.

[0018] Die neuen N,N-disubstituierten 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazole werden insbesondere im Bereich der Wirkstoffforschung eingesetzt, da sie als Substrukturen von Pharmazeutika und Agrochemikalien eine große Bedeutung besitzen. Auch kann die Erweiterung der Wirkstoffpalette zur Verminderung von Resistenzbildungen gegen Arznei- und Pflanzenschutzmitteln beitragen. Als Beispiele sind hier fiebersenkende Mittel oder Antirheumatika zu nennen. Ebenso kann auch eine bessere Verträglichkeit gegeben sein.

Ausführungsbeispiel

[0019] Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

Allgemeine Vorschriften zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II gemäß Tabelle 1, Beispiele 1–28:

Variante A (Oxidation und Schwefelextrusion)

[0020] Herstellung von 4-Morpholin-4-yl-5-p-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester 17 10 mMol (3,35 g) [N'-(2-Morpholino-4-yl-2-thioxo-1-p-tolyl-ethyliden)-hydrazino]-essigsäuremethylester werden in 25 ml Essigsäure gelöst. In diese Lösung werden bei Raumtemperatur 10 mMol (1,60 g) Brom getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde nachgerührt und die Lösung 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung auf Eis gegossen, mit Natronlauge neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel gereinigt. Das Pyrazol 17 wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1,24 g (41,3 %) mit einem Schmelzpunkt $T_p = 239^\circ\text{C}$.

Variante B (Cyclisierung)

Herstellung von 5-(4-Chloro-phenyl)-4-piperidin-1-yl-1(2H)-pyrazol-3-carbonsäureethylester 10

[0021] 10 mMol (3,54 g) {N'-[1-(4-Chlorphenyl)-2-piperidin-1-yl-2-thioxo-ethyliden]-hydrazino}essigsäureethylester werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst. In diese Lösung wird bei Raumtemperatur langsam 10 mMol (1,60 g) Brom, gelöst in 5ml Methylenchlorid, getropft. Es wird eine Stunde nachgerührt und unter Kühlung werden 22,5 mMol (2,27 g) Triethylamin zugegeben. Nach einer halben Stunde Rühren wird mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester gereinigt oder aus Ethanol umkristallisiert.

[0022] Es kann auch der {N'-[1-(4-Chlorphenyl)-2-morpholino-4-yl-2-thioxo-ethyliden]-hydrazono}essigsäureethylester in Methylenchlorid gelöst und mit 5 Äquivalenten Trifluoressigsäure versetzt werden. Man rührt bei Raumtemperatur bis zur beendeten Reaktion (ca. 6 Stunden). Die Reaktionslösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung entsäuert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester an Kieselgel gereinigt. Durch Kristallisation aus Ethanol erhält man 2,02 g (60,7 %) der Verbindung 10 mit einem Schmelzpunkt $F_p = 150-152^\circ\text{C}$.

Variante C (Verseifung)

Herstellung von 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2H)-pyrazol-3-carbonsäure 18

[0023] 10 mMol (3,01 g) 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst. Es werden 50 mMol (2,0 g) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser gelöst und zu der ethanolischen Lösung gegeben und 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Eis gegossen und mit Salzsäure auf pH 6 gebracht. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und durch Umkristallisation aus Ethanol/Wasser gereinigt. Man erhält 2,22 g (81,7 %) der Verbindung 18 mit einem Schmelzpunkt $F_p = 238-238^\circ\text{C}$.

Variante D (Decarboxylierung)

Herstellung von 4-(3-Phenyl-1(2H)-pyrazol-4-yl)-morpholin 20

[0024] 10 mMol (2,73 g) 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure 18 werden in 20 ml Diethylenglycol gelöst und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Aus Ethanol kristallisiert, erhält man 1,41 g (61,9 %) 4-(3-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-morpholin 20 mit einem Schmelzpunkt $F_p = 158-159^\circ\text{C}$ (Ethanol).

Variante E (Alkylierung)

Herstellung von 1-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure-ethylester 21 und 2-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-3-phenyl-2H-pyrazol-5-carbonsäureethylester 22

[0025] 10 mMol (3,01 g) 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester werden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 10 mMol (0,24 g) Natriumhydrid deprotoniert. Bei Raumtemperatur werden dann 10 mMol (1,67 g) Bromessigsäureethylester zugetropft. Es wird eine halbe Stunde nachgerührt. Nach beendeter Reaktion wird auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält die zwei Konfigurationsisomere 21 und 22, die an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester getrennt werden können. 2-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-3-phenyl-2H-pyrazol-5-carbonsäureethylester 22, 0,25 g (6,46 %), zähes Öl,

1-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester 21, 3,51 g (90,7 %) $F_p = 92-93^\circ\text{C}$ (Essigsäureethylester).

Variante F (Acylierung)

Herstellung von 1-(4-Morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon 25

[0026] 10mMol (2,29 g) 4-(3-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-morpholin werden in 30 ml Acetanhydrid suspendiert

und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Aus Essigsäureethylester kristallisieren 2,49 g (91,9 %) 1-(4-Morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon 25 mit einem Schmelzpunkt $F_p = 106-107^\circ\text{C}$ (Essigsäureethylester).

Variante G (Halogenierung)

Herstellung von 1-(5-Bromo-4-morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon 27

[0027] 10 mMol (2,71 g) 1-(4-Morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon 25 und 20 mMol (1,64 g) wasserfreies Natriumacetat werden in 25 ml Eisessig gelöst und 10 mMol (0,8 g) Brom, gelöst in 5 ml Eisessig bei Raumtemperatur zugegeben. Man lässt eine halbe Stunde nachrühren und gießt dann auf Eis. Man extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Aus Essigsäureethylester kristallisieren 2,82 g (80,7 %) 27 vom Schmelzpunkt $F_p = 107-108^\circ\text{C}$ (Essigsäureethylester).

Tabelle 1: Nach den verschiedenen Varianten hergestellte Pyrazole der allgemeinen Formel I und II

Beispiel	R ¹	NR ² ₂	R ³	R ⁴	Variante	Ausbeute (%)	Fp (°C)
1	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	B	74,7	209-211 (Methanol)
2	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ C ₂ H ₅	H	A B	57,6 80,3	184-188 (Ethanol)
3	H	N(CH ₂) ₅	CO ₂ CH ₃	H	B	73,3	187-188 (Methanol)
4	H	N(CH ₂ CH ₃) ₂	CO ₂ CH ₃	H	B	97,9	111 (Methanol)
5	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ S	CO ₂ CH ₃	H	B	74,8	218 (Methanol)
6	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	H	B	40,8	196-197 (Methanol)
7	4-Cl	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	B	71,7	224-225 (Methanol)
8	4-Cl	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ C ₂ H ₅	H	B	58,4	172-174 (Ethanol)
9	4-Cl	N(CH ₂) ₅	CO ₂ CH ₃	H	B	56,6	189-190 (Methanol)
10	4-Cl	N(CH ₂) ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	B	60,7	150-152 (Ethanol)
11	4-Cl	N(CH ₂) ₄	CO ₂ CH ₃	H	B	25,2	189-191 (Methanol)
12	4-Cl	N(CH ₂) ₄	CO ₂ C ₂ H ₅	H	B	25,6	143-144 (Ethanol)
13	4-F	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	B	62,9	193-194 (Methanol)

Bei- spiel	R ¹	NR ² ₂	R ³	R ⁴	Variante	Ausbeute (%)	Fp (°C)
14	4-Br	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	B	79,9	225-226 (Methanol)
15	2-CH ₃	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	A, B	35,6 78,3	83-88 (Methanol)
16	3-CH ₃	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	A, B	38,5 70,5	186-187 (Methanol)
17	4-CH ₃	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ CH ₃	H	A, B	41,3 74,8	239 (Methanol)
18	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ H	H	C	81,7	236-238 (Ethanol / Wasser)
19	4-Cl	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	H	H	D	95,4	144-145 (Essigester)
20	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	H	H	D	61,9	158-159 (Ethanol)
21	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	E	90,7	92-93 (Essigester)
22	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	E	6,4	Öl
23	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	E	76,3	Öl
24	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CO ₂ C ₂ H ₅	COCH ₃	F	87,2	118-120 (Essigester)
25	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	H	COCH ₃	F	91,9	106-107 (Essigester)
26	4-Cl	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	H	COCH ₃	F	96,1	131-132 (Essigester)
27	H	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	Br	COCH ₃	G	80,7	107-108 (Essigester)
28	4-Cl	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	Br	COCH ₃	G	44,7	120-121 (Essigester)

* Verbindungen 21 und 23 entsprechen Formel II; Verbindungen 22 und 24-28 entsprechen Formel I

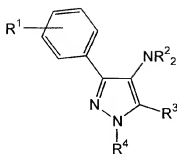
Tabelle 2: NMR-Daten (300MHz; CDCl₃) der Verbindungen 1-28

Bei- spiel	NMR-Daten
1	3,05 (t, 4H, CH ₂), 3,75 (t, 4H, CH ₂), 3,86 (s, 3H, CH ₃), 7,43 (m, 3H, CH), 7,87 (d, 2H, CH), 11,83 (br., NH)
2	1,34 (t, 3H, CH ₃), 3,06 (t, 4H, CH ₂), 3,77 (t, 4H, CH ₂), 4,37 (q, 2H, CH ₂), 7,39 (m, 3H, CH), 7,90 (d, 2H, CH), 11,69 (br., NH)
3	1,60 (m, 6H, CH ₂), 3,03 (t, 4H, CH ₂), 3,93 (s, 3H, CH ₃), 7,40 (m, 3H, CH), 7,93 (d, 2H, CH), 10,83 (br., NH)
4	0,97 (t, 6H, CH ₃), 3,14 (q, 4H, CH ₂), 3,94 (s, 3H, CH ₃), 5,55 (br., NH), 7,36 (m, 3H, CH), 8,01 (d, 2H, CH)
5	2,72 (t, 4H, CH ₂), 3,32 (t, 4H, CH ₂), 3,95 (s, 3H, CH ₃), 7,42 (m, 3H, CH), 7,83 (d, 2H, CH), 10,59 (br., NH)
6	2,53 (t, 4H, CH ₂), 3,11 (t, 4H, CH ₂), 3,55 (s, 2H, CH ₂), 3,94 (s, 3H, CH ₃), 7,31 (m, 8H, CH), 7,83 (d, 2H, CH), 10,54 (br., NH)

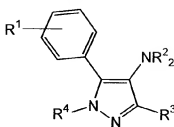
Bei- spiel	NMR-Daten
7	3,11 (t, 4H, CH ₂), 3,79 (t, 4H, CH ₂), 3,97 (s, 3H, CH ₃), 7,41 (d, 2H, CH), 7,92 (d, 2H, CH)
8	1,35 (t, 3H, CH ₃), 3,07 (m, 4H, CH ₂), 3,78 (m, 4H, CH ₂), 4,37 (q, 2H, CH ₂), 7,37 (d, 2H, CH), 7,90 (d, 2H, CH)
9	1,62 (m, 6H, CH ₂), 3,03 (m, 4H, CH ₂), 3,95 (s, 3H, CH ₃), 7,39 (d, 2H, CH), 7,96 (d, 2H, CH)
10	1,39 (t, 3H, CH ₃), 1,62 (m, 6H, CH ₂), 3,01 (m, 4H, CH ₂), 4,38 (q, 2H, CH ₂), 7,37 (d, 2H, CH), 7,97 (d, 2H, CH)
11	1,93 (t, 4H, CH ₂), 3,18 (t, 4H, CH ₂), 3,93 (s, 3H, CH ₃), 7,37 (d, 2H, CH), 7,77 (d, 2H, CH)
12	1,39 (t, 3H, CH ₃), 1,92 (m, 4H, CH ₂), 3,17 (m, 4H, CH ₂), 4,38 (q, 2H, CH ₂), 7,35 (d, 2H, CH), 7,79 (d, 2H, CH), 10,95 (br., NH)
13	3,09 (t, 4H, CH ₂), 3,78 (t, 4H, CH ₂), 3,95 (s, 3H, CH ₃), 7,12 (m, 2H, CH), 7,91 (m, 2H, CH), 11,00 (br., NH)
14	3,10 (t, 4H, CH ₂), 3,78 (t, 4H, CH ₂), 3,97 (s, 3H, CH ₃), 7,56 (d, 2H, CH), 7,85 (d, 2H, CH)
15	2,20 (s, 3H, CH ₃), 2,90 (t, 4H, CH ₂), 3,64 (t, 4H, CH ₂), 3,88 (s, 3H, CH ₃), 7,25 (m, 4H, CH), 9,53 (br., NH)
16	2,40 (s, 3H, CH ₃), 3,10 (t, 4H, CH ₂), 3,79 (t, 4H, CH ₂), 3,92 (s, 3H, CH ₃), 7,19 (d, 1H, CH), 7,32 (t, 1H, CH), 7,66 (m, 3H, CH), 8,42 (br., NH)
17	2,40 (s, 3H, CH ₃), 3,10 (t, 4H, CH ₂), 3,78 (t, 4H, CH ₂), 3,95 (s, 3H, CH ₃), 5,48 (br., NH), 7,25 (d, 2H, CH), 7,73 (d, 2H, CH)
18	3,04 (s, 4H, CH ₂), 3,67 (s, 4H, CH ₂), 7,41 (m, 3H, CH), 7,97 (d, 2H, CH), 13,38 (br., COOH)
19	3,09 (t, 4H, CH ₂), 4,07 (t, 4H, CH ₂), 7,57 (m, 3H, CH), 8,14 (d, 2H, CH), 11,12 (s. br., NH)
20	2,80 (t, 4H, CH ₂), 3,79 (t, 4H, CH ₂), 7,25 (m, 1H, CH), 7,37 (m, 3H, CH), 7,92 (d, 2H, CH), 12,41 (br., NH)
21	1,20 (t, 3H, CH ₃), 1,43 (t, 3H, CH ₃), 2,93 (t, 4H, CH ₂), 3,68 (t, 4H, CH ₂), 4,13 (q, 2H, CH ₂), 4,45 (q, 2H, CH ₂), 4,72 (s, 2H, CH ₂), 7,34 (m, 2H, CH), 7,45 (m, 3H, CH)
22	1,29 (t, 3H, CH ₃), 1,44 (t, 3H, CH ₃), 3,09 (t, 4H, CH ₂), 3,76 (t, 4H, CH ₂), 4,23 (q, 2H, CH ₂), 4,42 (q, 2H, CH ₂), 5,24 (s, 2H, CH ₂), 7,42 (m, 3H, CH), 7,90 (d, 2H, CH)
23	1,44 (t, 3H, CH ₃), 2,93 (t, 4H, CH ₂), 3,67 (t, 4H, CH ₂), 3,71 (s, 3H, CH ₃), 4,44 (q, 2H, CH ₂), 7,35 (m, 2H, CH), 7,48 (m, 3H, CH)
24	1,41 (t, 3H, CH ₃), 2,68 (s, 3H, CH ₃), 2,97 (t, 4H, CH ₂), 3,72 (t, 4H, CH ₂), 4,43 (q, 2H, CH ₂), 7,43 (m, 3H, CH), 8,00 (d, 2H, CH)
25	2,70 (s, 3H, CH ₃), 2,85 (t, 4H, CH ₂), 3,90 (t, 4H, CH ₂), 7,43 (m, 3H, CH), 7,87 (s, 1H, CH), 8,01 (d, 2H, CH)
26	2,67 (s, 3H, CH ₃), 2,83 (t, 4H, CH ₂), 3,79 (t, 4H, CH ₂), 7,42 (d, 2H, CH), 7,89 (s, 1H, CH), 7,97 (d, 2H, CH)
27	2,74 (s, 3H, CH ₃), 3,18 (t, 4H, CH ₂), 3,76 (t, 4H, CH ₂), 7,46 (m, 3H, CH), 7,99 (d, 2H, CH)
28	2,74 (s, 3H, CH ₃), 3,19 (t, 4H, CH ₂), 3,77 (t, 4H, CH ₂), 7,42 (d, 2H, CH), 7,98 (d, 2H, CH)

Patentansprüche

1. Neue N,N-disubstituierte 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazole der allgemeinen Formel I oder II,



I



II

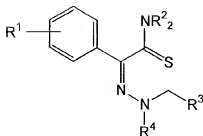
worin unabhängig voneinander

R¹ Wasserstoff, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, Aryl, Nitro oder substituiertes oder unsubstituiertes Amino,
 NR₂ N,N-disubstituiertes Amino wie N,N-Dimethyl, N,N-Diethyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Thiomorpholino, N-Benzylpiperazino oder N-Methylpiperazino und
 R³ Wasserstoff, Halogen, Carboxyl, Carboxylat, Carbonsäureester, Carbonsäureamid, Carbonitril, eine beliebigs substituierte Carbonylfunktion oder eine beliebige Akzeptorgruppe sein können und
 R⁴ Wasserstoff, Acyl, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl bedeuten kann.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 wie

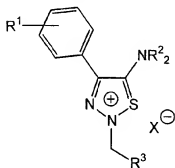
- 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-Phenyl-4-piperidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-carbonsäuremethylester
- 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-carbonsäureethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Fluoro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-piperidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-Diethylamino-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-(4-Chloro-phenyl)-4-piperidin-1-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 5-(4-Bromo-phenyl)-4-morpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-Morpholin-4-yl-5-p-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 5-Phenyl-4-thiomorpholin-4-yl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-Morpholin-4-yl-5-m-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-Morpholin-4-yl-5-o-tolyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester
- 4-Morpholin-4-yl-5-phenyl-1(2)H-pyrazol-3-carbonsäure
- 4-(3-Phenyl-1(2)H-pyrazol-4-yl)-morpholin
- 4-[3-(4-Chloro-phenyl)-1(2)H-pyrazol-4-yl]-morpholin
- 1-Methyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 2-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 1-Ethoxycarbonylmethyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 2-Acetyl-4-morpholin-4-yl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- 1-(4-Morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon
- 1-(5-Bromo-4-morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl)-ethanon
- 1-[3-(4-Chloro-phenyl)-4-morpholin-4-yl-pyrazol-1-yl]-ethanon und
- 1-[5-Bromo-4-morpholin-4-yl-3-phenyl-pyrazol-1-yl]-ethanon

3. Verfahren zur Herstellung der neuen N,N-disubstituierten Aminopyrazole der allgemeinen Formel I oder II nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein N-substituiertes N'-(1-Aryl-2-dialkylamino-2-thio-oxo-ethyliden)-hydrazin der Formel III



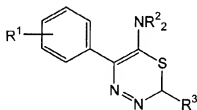
III

mit den für R^1 , NR^2 , angegebenen Bedeutungen und mit R^3 als Carbonsäureesterrest oder einer beliebigen Akzeptorgruppe sowie R^4 gleich Wasserstoff in Gegenwart einer Base in einem Lösungsmittel oxidiert und anschließend in Gegenwart einer Säure in einem anderen Lösungsmittel umgesetzt wird oder ein 1,2,3-Thiadiazolumsalz der allgemeinen Formel IV

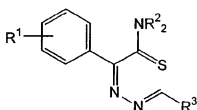


IV

mit den für R^1 , NR^2 , angegebenen Bedeutung und mit R^3 als Carbonsäureesterrest oder einer beliebigen Akzeptorgruppe und mit X^- für ein Säurerestion wie ein Halogenid, Hydrosulfat, Perchlorat, Triiodid oder Tetrafluorborat mit einer Base deprotoniert und anschließend in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VI bzw. ein 2H-1,3,4-Thiadiazin der allgemeinen Formel V bzw. dessen tautomere Form

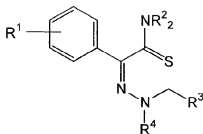


V



VI

mit den für R^1 , NR^2 , angegebenen Bedeutungen und R^3 als Carbonsäureesterrest oder eine beliebige Akzeptorgruppe in Gegenwart einer Säure entschweifelt oder das N-substituierte N'-(1-Aryl-2-dialkylamino-2-thioxo-ethyliden)-hydrazin der Formel III



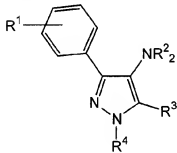
III

mit den für R^1 , NR^2 angegebenen Bedeutungen und mit R^3 als Carbonsäureesterrest oder einer beliebigen Akzeptorgruppe sowie R^4 gleich Wasserstoff in Gegenwart eines Alkylierungsmittels und einer Base umgesetzt wird.

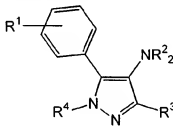
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung III in Gegenwart von Basen wie einem Amin, Erdalkali- oder Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat, Alkaliamid, Alkali- oder Erdalkalialkoholat oder einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid in Gegenwart des Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran, Essigsäureethylester, Essigsäure, Methylenchlorid, Chloroform oder Alkohol mit dem Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Halogen, Persulfat oder durch anodische Oxidation umgesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Oxidation eine Entschwefelung in Gegenwart der Säure wie Trifluoressigsäure, Essigsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure oder Trichloressigsäure in dem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran oder in der Essigsäure selbst durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein nach der Umsetzung erhaltener 3(5)-Aryl-4-dialkylamino-1(2)H-pyrazol-5(3)-carbonsäureester der allgemeinen Formeln I oder II

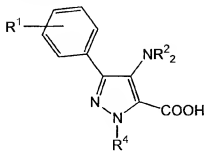


I

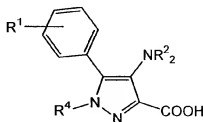


II

mit den für R^1 , NR^2 und R^4 angegebenen Bedeutungen und mit R^3 als Carbonsäureesterrest in Gegenwart einer Base wie einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder einer Säure wie Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure in konzentrierter Form oder ihren Verdünnungen in Wasser und/oder einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol oder Propanol zu den Carbonsäuren der Formel VII bzw. VIII verseift wird.



VII



VIII

7. Verfahren nach Anspruch 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine nach der Umsetzung nach Anspruch 6 erhaltene 5(3)-Aryl-4-dialkylamino-1(2)H-pyrazol-carbonsäure der Formel VII oder VIII mit den für R^1 , NR^2 , und R^4 angegebenen Bedeutungen in wässriger Lösung unter Zusatz von Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder unter Zusatz von konzentrierten Säuren oder deren Verdünnungen in einem organischen Lösungsmittel oder unter Zusatz von Alkali- oder Erdalkalibasen oder Säuren in konzentrierter Form oder ihren Verdünnungen in hochsiedenden organischen Basen wie Pyridin, Chinolin oder anderen organischen Lösungsmitteln mit und ohne Zusatz von Schwermetallen oder deren Salzen, in der Schmelze mit und ohne anorganisches Trägermaterial, durch Mikrowellenbestrahlung, im Ultraschall oder in hochsiedenden Lösungsmitteln decarboxyliert wird.

8. Verfahren nach Anspruch 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein nach der Umsetzung erhaltenes 5(3)-Aryl-4-dialkylamino-1(2)H-pyrazol der Formel I oder II mit den für R^1 , NR^2 , und R^3 angegebenen Bedeutungen sowie R^4 gleich Wasserstoff durch ein Alkylierungsgenz oder ein Acylierungsgenz unter Zusatz von Basen oder ohne Basenzusatz alkyliert bzw. acyliert wird.

9. Verfahren nach Anspruch 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein nach der Umsetzung erhaltenes 5(3)-Aryl-4-dialkylamino-1(2)H-pyrazol der Formel I oder II mit den für R^1 , NR^2 , und R^4 angegebenen Bedeutungen und R^3 gleich Wasserstoff mit Brom, Chlor oder Iod in einem Lösungsmittel mit oder ohne Zusatz von Basen halogeniert wird.

10. Verwendung der neuen N,N-disubstituierten 4-Amino-3(5)-aryl-1(2)H-pyrazole der Formel I oder II nach Anspruch 1 und 2 als Vorprodukte oder als Verbindung selbst für Pharmazeutika und Agrochemikalien.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen